

## **ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ГЕНОМА ХОЗЯИНА ПРИ СТАНОВЛЕНИИ СИСТЕМЫ ПАЗАРИТ-ХОЗЯИН**

**Бекиш О.-Я.Л., Бекиш В.Я.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»*

В последние десять лет в научной литературе появилось много публикаций, посвященных изучению как генома паразита, так и влиянию метаболитов гельминтов на геном хозяина. Это обусловлено резким усилением влияния факторов окружающей среды на здоровье человека. Особое внимание привлекает изучение мутагенов биологической природы, способных вызывать повреждения молекулы ДНК, хромосомные и геномные мутации. К мутагенам биологической природы относят самих гельминтов и их метаболиты.

Показано, что метаболиты трематод, цестод и нематод способны повреждать хромосомные наборы как соматических, так и генеративных клеток хозяина. Чаще всего отмечается увеличение числа аберрантных и гиперплоидных клеток. Наиболее значимые изменения в хромосомных наборах хозяина приходятся на период высокой биологической активности гельминтов (миграцию и линьку личинок, достижение половой зрелости, элиминацию из организма хозяина), зависят от интенсивности инвазии и кратно возрастают при увеличении дозы введенного инвазионного материала при заражении. Малочисленны данные о повреждении генома человека при цестодозах. Нет данных о повреждении генома больных при гидатигенном и альвеолярном эхинококкозах, филяриозах (вухеририозе, бругиозе, онхоцеркозе и др.), отсутствуют данные по характеристике генных мутаций в геноме, формирующихся при гельминтозах человека.

Генотоксическое и цитотоксическое воздействие метаболитов гельминтов на геном клеток млекопитающих и человека изучено недостаточно. Описаны только повреждения клеток семенников при ги-менолепидозе, висцеральном токсокарозе и трихинеллезе в виде роста одноцепочечных разрывов ДНК, щелочно-лабильных сайтов ДНК, а также повышения процента апоптотических клеток. Метаболиты гельминтов оказывают генотоксическое воздействие на конечную стадию сперматогенеза – сперматозоиды семенников, обуславливают повышения уровня этих клеток с поврежденной одноцепочечной ДНК, а также снижают активность сперматогенеза. Повреждение наследственного аппарата клеток сперматогенеза может быть связано с воздействием эндонуклеаз, дезоксирибонуклеаз, ДНК-оплетающих белков гельминтов на геном клеток хозяина, с активизацией свободнорадикальных процессов, а также с неспецифическим ответом хозяина на внедрение чужеродных субстанций при инвазиях.

Мало работ, посвященных изучению состояния генома хозяина при сочетанном воздействии инвазии и внешнего радиационного облучения. Они носят противоречивый характер и не имеют четкого объяснения. Попытки по изучению сочетанного воздействия метаболитов гельминтов и радиационного воздействия проведены только при нематодозах (аскаридоз, трихоцефалез, трихинеллез).

Повреждения наследственного аппарата соматических клеток крови человека описаны при описторхозе, шистосомозе Менсона, цистециркозе, трихинеллезе, аскаридозе. Однако, механизмы повреждений кариотипа большого пока не нашли должного объяснения. Для защиты генома человека от повреждающего воздействия метаболитов гельминтов необходимо изучать фармакологические аспекты этой проблемы.

Сенсибилизация белковыми соматическими продуктами из тканей гельминтов сопровождается кластогенным и анеугенным воздействием на геном соматических и генеративных клеток хозяина. Выраженное мутагенное воздействие проявляется в течение первой недели от начала сенсибилизации. Этот эффект зависит от дозы введенного соматического продукта и возрастает при увеличении ее количества в линейной зависимости в пересчете на содержание в нем белка.

Соматические белковые продукты оказывают кластогенные и анеугенные эффекты на наследственный аппарат лимфоцитов крови доноров *in vitro*. Они вызывают генотоксическое и цитотоксическое воздействия на лимфоциты крови доноров, увеличивая число одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК клеток *in vitro*. Эффект прослеживается *in vitro* при проведении щелочно-

го гель-электрофореза единичных клеток в виде изменения «момента хвоста» комет при увеличении дозы соматических продуктов в 2-4 раза. Цитотоксическое воздействие соматических белковых продуктов характеризуется ростом апоптотических клеток в культурах лимфоцитов доноров *in vitro*.

Полностью отсутствуют исследования по изучению мутагенного воздействия отдельных белковых фракций соматических продуктов на геном человека, хотя имеются данные об эмбриотоксическом и терратогенном воздействии ингибитора трипсина аскариды человеческой и ингибитора протеолиза свиной аскариды на эмбриогенез позвоночных.

При выяснении механизмов воздействия метаболитов гельминтов на геном хозяина было обращено внимание на значение свободно-радикальных процессов в становлении системы паразит-хозяин при гельминтозах. В процессе эволюции у гельминтов сформировались сложные системы синтеза свободных радикалов и ферментов защиты от окислительного стресса. В большинстве случаев структура ферментов антиоксидантного характера и выполняемые ими функции у гельминтов оказались сходными с таковыми у млекопитающих и человека, что помогает паразитам проникать в организм хозяина и выживать в нём. Описаны специфические механизмы антиоксидантной защиты у гельминтов (наличие фермента каталазы, особенностей химического состава СОД и др.). Гельминты имеют широкий спектр ферментов, катализирующих образование  $H_2O_2$ , что может служить основой для понимания механизмов развития окислительного стресса в тканях хозяина и для разработки новых противогельминтозных препаратов для лечения инвазий.

В организме хозяина при гельминтозах происходят сложные процессы в системе паразит-хозяин с обоюдным повышением выработки свободных радикалов и активацией или снижением активности компонентов антиоксидантной защиты. При этих явлениях наибольшую опасность представляют процессы, способствующие мутагенному повреждению генома хозяина.

Гельминты могут секретировать и экскретировать ферменты, непосредственно воздействующие на ДНК хозяина (одно-, двуцепочечные эндонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, низкомолекулярные РНК, пептиды и ДНК-оплетающие белки), благодаря которым могут оказывать не прямое мутагенное воздействие на геном больного. Это воздействие гельминтов может быть также связано с синтезом ими широкого спектра протеаз и их ингибиторов, веществ с митогенной

активностью. В будущем все механизмы мутагенного воздействия метаболитов гельминтов должны быть досконально изучены.

Апоптоз клеток хозяина при попадании в него гельминтов, вероятно, обусловлен проявлением защитных реакций хозяина на внедрение паразитов. Гельминты способны индуцировать апоптоз клеток хозяина за счёт стимуляции окислительного стресса, образования NO, белков теплового шока, фактора некроза опухоли, каспаз.

При разработке способов защиты генома хозяина при гельминтозах, необходимо учитывать, что у больного нарушается обеспеченность витаминами С, В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub>, А, Е и другими. На фоне специфической терапии отмечается усиление аллергических реакций в организме хозяина в связи с гибелью тканевых паразитов и усугубляется выраженность окислительного стресса. На основании этих фактов должны разрабатываться новые подходы к лечению гельминтозов человека, включающие, помимо специфической, противовоспалительную и антиоксидантную терапии.